

▼ Title: **JP2002522382T2:**

▼ Country: **JP** Japan

▼ Kind: **T2**

▼ Inventor: see Assignee

▼ Assignee: None



High
Resolutio

▼ Published / Filed: **2002-07-23** / 1999-07-29

▼ Application **JP1999000563266T**

Number:

▼ IPC Code: Advanced: **A23L 1/29; A23L 1/30; A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 9/28;**

A61K 9/44; A61K 9/48; A61K 31/00; A61K 31/01; A61K 31/05;

A61K 31/07; A61K 31/205; A61K 31/22; A61K 31/221; A61K 33/00;

A61K 36/81; A61K 45/00; A61P 1/00; A61P 9/10; A61P 13/08;

A61P 15/00; A61P 17/00; A61P 27/02; A61P 35/00; A61P 39/02;

A61P 39/06; A61P 43/00;

Core: **A61K 31/045; A61K 31/185; A61K 31/21; A61K 36/185;**

A61P 9/00; A61P 13/00; A61P 27/00; A61P 39/00; more...

Subclass: **A61K;**

▼ ECLA Code: **A61K31/22+M; A61K36/81+M;**

▼ Priority Number: 1998-08-03 **IT1998RM0000516**

1999-07-29 **WO1999IT0000251**

▼ INPADOC None

Buy Now: [Family Legal Status Report](#)

Legal Status:

▼ Designated AE AL AM AP AZ BA BB BG BY CA CU CZ EA GD GE GH GM HR HU

Country: ID IL IN IS AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE

▼ Family:

Buy PDF	Publication	Pub. Date	Filed	Title
	WO0007581A3	2000-05-11	1999-07-29	ANTIOXIDANT, ANTIPROLIFEROUS COMPOSITION, COMPRISING A CARNITINE AND A CAROTENOID
	WO0007581A2	2000-02-17	1999-07-29	ANTIOXIDANT, ANTIPROLIFEROUS COMPOSITION, COMPRISING A CARNITINE AND A CAROTENOID
	TR200100333T	2001-07-23	1999-07-29	Bir karnitin ve bir karotenoit içeren antioksidan, antiproliferos bileşim
	TR0100333T2	2001-07-23	1999-07-29	Bir karnitin ve bir karotenoit içeren antioksidan, antiproliferos bileşim
	SK1252001A3	2001-08-06	1999-07-29	ANTIOXIDANT, ANTIPROLIFEROUS COMPOSITION, COMPRISING A CARNITINEi (54) AND A CAROTENOID
	SK0100125A5	2001-08-06	1999-07-29	ANTIOXIDANT, ANTIPROLIFEROUS COMPOSITION, COMPRISING A CARNITINEi (54) AND A CAROTENOID
	PL0346161A1	2002-01-28	1999-07-29	ANTIOXIDANT, ANTIPROLIFEROUS COMPOSITION, COMPRISING A CARNITINE AND A CAROTENOID
	NO20010532A0	2001-01-31	2001-01-31	Antioksidativ, antiproliferativ sammensetning som innbefatter et karnitin og et karotenoid
	NO20010532A	2001-03-20	2001-01-31	Antioksidant, antiproliferativ sammensetning som innbefatter et

				karnitin og et karotenoid
■	MA002666A1	2004-12-20	1999-08-03	ANTIOXIDE, COMPOSITION ANTIPROLIFEREE, Y COMPRIS CARNITINE ET CAROTENOIDE.
■	JP2002522382T2	2002-07-23	1999-07-29	
■	ITRM980516A1	2000-02-03	1998-08-03	COMPOSIZIONE AD ATTIVITA' ANTIOSSIDANTE ED ANTIPROLIFERATIVA COMPREDENTE UNA CARNITINA EC UN CAROTENOIDE
■	ITRM980516A0	1998-08-03	1998-08-03	COMPOSIZIONE AD ATTIVITA' ANTIOSSIDANTE ED ANTIPROLIFERATIVA COMPREDENTE UNA CARNITINA EC UN CAROTENOIDE
■	IT98730516A0	1998-08-03	1998-08-03	COMPOSIZIONE AD ATTIVITA' ANTIOSSIDANTE ED ANTIPROLIFERATIVA COMPREDENTE UNA CARNITINA EC UN CAROTENOIDE
■	IT1302125B1	2000-07-31	1998-08-03	COMPOSIZIONE AD ATTIVITA' ANTIOSSIDANTE ED ANTIPROLIFERATIVA COMPREDENTE UNA CARNITINA ED UN CAROTENOIDE
■	IT0980516A0	1998-08-03	1998-08-03	COMPOSIZIONE AD ATTIVITA' ANTIOSSIDANTE ED ANTIPROLIFERATIVA COMPREDENTE UNA CARNITINA EC UN CAROTENOIDE
■	IS0005816A	2001-01-16	2001-01-16	Andoxunarefni, andfjölgunarsamsetning, sem samanstendur af karnitíni og karótínóíthi
■	IL0140797A0	2002-02-10	1999-07-29	ANTIOXIDANT, ANTIPROLIFEROUS COMPOSITION, COMPRISING A CARNITINE AND A CAROTENOID
■	HU0102807AB	2002-03-28	1999-07-29	ANTIOXIDANT, ANTIPROLIFEROUS COMPOSITION, COMPRISING A CARNITINE AND A CAROTENOID
■	HU0102807A2	2002-03-28	1999-07-29	ANTIOXIDANT, ANTIPROLIFEROUS COMPOSITION, COMPRISING A CARNITINE AND A CAROTENOID
■	EP1102584A2	2001-05-30	1999-07-29	ANTIOXIDANT, ANTIPROLIFEROUS COMPOSITION, COMPRISING A CARNITINE AND A CAROTENOID
■	EE200100052A	2002-06-17	1999-07-29	Oksüdeerumisvastane, vohamisvastane kompositsioon, mis sisaldab karnitiini nin karotenoidi
■	EE0100052A	2002-06-17	1999-07-29	Oksüdeerumisvastane, vohamisvastane kompositsioon, mis sisaldab karnitiini nin karotenoidi
■	CN1311674T	2001-09-05	1999-07-29	Antioxidant, antiproliferous compositions. comprising a carnitine and a cerotenoid
■	CN1311674A	2001-09-05	1999-07-29	Antioxidant, antiproliferous compositions. comprising a carnitine and a cerotenoid
				ANTIOXIDANT, ANTIPROLIFEROUS

■	CA2338035AA	2000-02-17	1999-07-29	COMPOSITION, COMPRISING A CARNITINE AND A CAROTENOID
■	BR9912703A	2001-05-02	1999-07-29	Composição antioxidante, antiprolifera, compreendendo uma carnitina e um carotenóide
■	AU5064199A1	2000-02-28	1999-07-29	Antioxidant, antiproliferous composition, comprising a carnitine and a carotenoid
28 family members shown above				

▼ Other Abstract CHEMABS 132(12)146646F DERABS C2000-205556
Info:

Derwent Title:

Antioxidant and antiproliferative composition comprises a carnitine and a carotenoid, useful for treating diseases brought about by free radicals, proliferative alterations of tissue and sight and retina alterations

Original Title:

WO0007581A2: ANTIOXIDANT, ANTIPROLIFEROUS COMPOSITION, COMPRISING A CARNITINE AND A CAROTENOID

Assignee:

SIGMA-TAU HEALTHSCIENCE SPA Standard company
Other publications from **SIGMA-TAU HEALTHSCIENCE SPA**
(SIGT)...

Inventor:

CAVAZZA C;

Accession/

2000-205556 / 200282

Update:

IPC Code:

A61K 0/00 ; A61K 31/00 ; A61K 31/205 ; A61K 31/22 ; A61K 31/221 ; A23L 1/30 ; A61K 9/16 ; A61K 9/20 ; A61K 9/28 ; A61K 9/44 ; A61K 9/48 ; A61K 31/07 ; A61K 33/00 ; A61K 35/78 ; A61K 45/00 ; A61P 1/00 ; A61P 9/10 ; A61P 13/08 ; A61P 15/00 ; A61P 17/00 ; A61P 27/02 ; A61P 35/00 ; A61P 39/02 ; A61P 39/06 ; A61P 43/00 ; A61K 31/22 ; A61K 31/22 ; A61K 31/01 ; A61K 31/01 ; A61K 31/05 ; A61K 31/22 ; A61K 35/78 ; A61K 31/01 ; A61K 31/22 ; A61K 31/01 ; A61K 31/05 ; A61K 31/22 ; A61K 31/22 ; A61K 35/78 ; A61K 31/01 ; A61K 31/05 ; A61K 31/22 ;

Derwent Classes:

B05;

Manual Codes:

B03-A(A and carotenoids) , **B04-A10**(Plant extracts general and other) , **B10-A22**(Quaternary ammonium (mono)) , **B14-E11**(Anabolic, anorexia treatment) , **B14-F01**(Cardioactive general and other) , **B14-F07**(Antiarteriosclerotic) , **B14-H01B**(Antiproliferative, inhibitor of cell division, cytostatic) , **B14-J01**(CNS active general and other) , **B14-N03**(Eye disorder treatment general) , **B14-S08**(Antioxidant/free radical scavenger)

Derwent

Abstract:

(WO0007581A) **Novelty** - Composition comprises:

(a) propionyl L-carnitine or its salt; and

(b) a carotenoid.

ACTIVITY - Antiarteriosclerotic; cardiant; cytostatic; ophthalmological.

MECHANISM OF ACTION - Antioxidant.

Use - The composition is useful as a dietary supplement for the prevention and treatment of diseases brought about by free radicals due to environmental pollution and by lipoperoxidation phenomena of atherosclerotic, vascular, cardiac or cerebral kind, proliferative alterations of tissues (prostatic, uterine, mammary or colon tissue) and sight and retina alterations (comprising cataract and macular degeneration of the retina).

Advantage - The combination provides a synergistic antioxidant activity.

Dwg.0/0

Family:

PDF Patent	Pub. Date	Derwent Update	Pages	Language	IPC Code
WO0007581A2 *	2000-02-17	200018	23	English	A61K 31/00
(N) AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZA ZW					
Des. States: (R) AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SL SZ UG ZW					
Local apps.: <u>WO1999IT0000251</u> Filed:1999-07-29 (99WO-IT00251)					

■ **HU0102807A2** = 2002-03-28 200234 English A61K 31/205

Local appls.: Based on WO00007581 (WO 200007581)
WO1999IT0000251 Filed:1999-07-29 (99WO-IT00251)
HU2001000002807 Filed:1999-07-29 (2001HU-0002807)

■ **CN1311674A** = 2001-09-05 200201 English A61K 31/22

Local appls.: CN1999000809268 Filed:1999-07-29 (99CN-0809268)

■ **SK0100125A3** = 2001-08-06 200157 English A61K 31/22

Local appls.: Based on WO00007581 (WO 200007581)
WO1999IT0000251 Filed:1999-07-29 (99WO-IT00251)
SK2001000000125 Filed:1999-07-29 (2001SK-0000125)

■ **EP1102584A2** = 2001-05-30 200131 English A61K 31/22

Des. States: (R) AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT
 RO SE SI

Local appls.: Based on WO00007581 (WO 200007581)
WO1999IT0000251 Filed:1999-07-29 (99WO-IT00251)
EP1999000935044 Filed:1999-07-29 (99EP-0935044)

■ **BR9912703A** = 2001-05-02 200129 PT_BR A61K 31/00

Local appls.: Based on WO00007581 (WO 200007581)
BR1999000012703 Filed:1999-07-29 (99BR-0012703)
WO1999IT0000251 Filed:1999-07-29 (99WO-IT00251)

■ **IT1302125B** = 2000-07-31 200213 Italian A61K 31/00

Local appls.: IT1998RM0000516 Filed:1998-08-03 (98IT-RM00516)

▼ INPADOC
 Legal Status:

▼ First Claim:
 Show all claims

▼ Priority Number:

[Show legal status actions](#)

CLAIMS 1. A combination composition which comprises:

Application Number	Filed	Original Title
<u>IT1998RM0000516</u>	1998-08-03	COMPOSIZIONE AD ATTIVITA' ANTIOSSIDANTE ED ANTIPROLIFERATIVA COMPRENDENTE UNA CARNITINA ED UN CAROTENOIDE

▼ Chemical
 Indexing Codes:

▼ Specific
 Compound
 Numbers:

▼ Registry
 Numbers:

[Show chemical indexing codes](#)

[Show specific compounds](#)

03[M2]:**1296U**
 05[M2]:**1662U**
 06[M2]:**1153U**

▼ Unlinked
 Registry Numbers:

▼ Related
 Accessions:

1153U 1296U 1662U

Accession Number	Type	Derwent Update	Derwent Title
C2000-063357	C		

1 item found

▼ Title Terms: ANTIOXIDANT COMPOSITION COMPRISE CARNITINE CAROTENOID USEFUL
TREAT DISEASE FREE RADICAL PROLIFERATION ALTER TISSUE SIGHT
RETINA ALTER

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2002-522382
(P2002-522382A)

(43) 公表日 平成14年7月23日 (2002.7.23)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 31/221		A 6 1 K 31/221	4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	B 4 C 0 7 6
			Z 4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/16		A 6 1 K 9/16	4 C 0 8 6
9/20		9/20	4 C 0 8 8

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-563266(P2000-563266)
(86) (22) 出願日 平成11年7月29日 (1999.7.29)
(85) 翻訳文提出日 平成13年2月2日 (2001.2.2)
(86) 国際出願番号 P C T / I T 9 9 / 0 0 2 5 1
(87) 国際公開番号 W O 0 0 / 0 7 5 8 1
(87) 国際公開日 平成12年2月17日 (2000.2.17)
(31) 優先権主張番号 R M 9 8 A 0 0 0 5 1 6
(32) 優先日 平成10年8月3日 (1998.8.3)
(33) 優先権主張国 イタリア (I T)

(71) 出願人 シグマータウ・ヘルスサイエンス・ソシエ
タ・ベル・アチオニ
S I G M A - T A U H E A L T H S C I
E N C E S . p . A .
イタリア00040ボメツィア (ローマ)、ヴ
ィア・トレヴィーゾ4番
(72) 発明者 クラウディオ・カヴァッツァ
イタリア、イー00186ローマ、ピアッツ
ァ・カンピテリ2番
(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カルニチンおよびカロテノイドを含む抗酸化、抗増殖組成物

(57) 【要約】

活性成分としてプロピオニル-L-カルニチンおよび少な
くとも一つのカロテノイド、典型的にはトマトから抽出
したりコペンから成る組成物であって、フリーラジカル
または脂肪過酸化現象により誘導される様々な変化およ
び病的状態の予防および/または治療のための組成物で
あって、栄養補助食品、栄養補助または実薬の形態を
とることができる組成物を開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a)プロピオニルL-カルニチンまたは薬理学上許容されるその塩;および、
(b)カロテノイド:
を含む組み合わせ組成物。

【請求項2】 成分(a)が、L-カルニチン、アセチルL-カルニチン、バレリルL-カルニチン、イソバレリルL-カルニチンから成る群から選択される「カルニチン」または薬理学上許容されるその塩またはそれらの混合物をさらに含む請求項1記載の組成物。

【請求項3】 カロテノイドがリコペン、 α -カロテン、 β -カロテン、ゼアキサンチン、クリプトキサンチン、ルテインまたはそれらの混合物から成る群から選択される請求項1または2記載の組成物。

【請求項4】 重量比(a):(b)が1:0.1~1:10である請求項1-3記載の組成物。

【請求項5】 成分(b)が該成分そのものを含む植物性抽出物の形態である前記請求項いずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】 該植物性抽出物がトマト(リコペルシコン・エスクレンタム)抽出物である請求項5記載の組成物。

【請求項7】 トマト抽出物が約2~20重量%のリコペンを含む請求項6記載の組成物。

【請求項8】 L-カルニチンまたはアルカノイルL-カルニチンの薬理学上許容される塩が、クロライド;ブロマイド;ヨウダイド;アスパルテート、酸アスパルテート;シトレート、酸シトレート;タートレート;ホスフェート、酸ホスフェート;フマレート、酸フマレート;グリセロホスフェート;グルコースホスフェート;ラクテート;マレエート、酸マレエート;オロテート;酸オキサレート;スルフェート、酸スルフェート;トリクロロアセテート;トリフルオロアセテートおよびメタンスルホネートからなる群から選択される前記請求項いずれか一項に記載の組成物。

【請求項9】 ビタミン、補酵素、ミネラル物質および抗酸化物質をさらに

含む前記請求項いずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】 経口投与可能な栄養補助食品の形態の前記請求項いずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】 経口、非経口、直腸、経皮または点眼により投与することができる、薬剤の形態の前記請求項いずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】 環境汚染物質によるフリーラジカルが存在によりおよび、アテローム硬化型の、血管、心臓または脳質の脂肪過酸化現象によりもたらされる疾患；前立腺、子宮、乳房または結腸組織を含む組織の増殖変化；白内障および網膜の黄斑変性を含む視力および網膜変化の予防のための請求項10記載の栄養補助食品。

【請求項13】 環境汚染物質によるフリーラジカルが存在によりおよび、アテローム硬化型の、血管、心臓または脳質の脂肪過酸化現象によりもたらされる疾患；前立腺、子宮、乳房または結腸組織を含む組織の増殖変化；白内障および網膜の黄斑変性を含む視力および網膜変化の治療的処置のための請求項11記載の薬剤。

【請求項14】 固体、半固体または液体形態の請求項12記載の栄養補助食品。

【請求項15】 固体、半固体または液体形態の請求項13記載の薬剤。

【請求項16】 錠剤、トローチ剤、ピル、カプセル、顆粒またはシロップの形態の請求項14記載の栄養補助食品。

【請求項17】 錠剤、トローチ剤、ピル、カプセル、顆粒、シロップ、バイアル、洗眼剤および目薬またはドロップの形態の請求項15記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、環境汚染物質によるフリーラジカルの存在によりおよび、アテローム硬化型の、血管、心臓または脳質の脂肪過酸化現象によりもたらされる疾患；前立腺、子宮、乳房または結腸組織を含む組織の増殖変化；白内障および網膜の黄斑変性を含む視力および網膜変化の予防および/または治療のための組成物に関する。

従って該組成物は、該組成物を使用すべき特定の個人に対して該組成物が発揮することを意図する補助的若しくは予防的作用または、厳密には治療的作用いかんで、栄養補助食品または実際薬の形態をとり、その作用を発揮することができる。

【0002】

より詳細には本発明は、経口、非経口、直腸、経皮または点眼により投与することができる組成物であって、

(a)任意にもう一つの「カルニチン」(ここで、「カルニチン」により、L-カルニチンまたは、アセチルL-カルニチン、バレリルL-カルニチンおよびイソバレリルL-カルニチンから成る群から選択されるアルカノイルL-カルニチンを意図する)または薬理学上許容されるその塩と組み合わせる、プロピオニルL-カルニチンまたは薬理学上許容されるその塩；および、

(b)リコペン、 α -カロテン、 β -カロテン、ゼアキサンチン、クリプトキサンチン、ルテインまたはこれらの混合物から成る群から好ましくは選択されるカロテノイドまたはそのようなカロテノイドを含む天然植物性産物の抽出物、典型的にはトマト抽出物(リコペルシコン・エスキュレンタム(Lycopersicon esculentum))；

を組み合わせる含む組成物に関する。

【0003】

カロテノイドは、二重結合の共役系を有する40までの炭素原子を含む、テルペン類の長鎖植物性色素の一グループ(テトラテルペン)である。カロテノイドは高等植物、クロロプラストおよび、クロロフィルが存在しない植物の部位(何か

の根および多くの花および、例えばトマトのような果実(果実において、カロテノイドは成熟中に増加する))に存在するそのプラスチドに存在し、それらは、青藻、いくつかの光合成細菌およびいくつかの真菌中にも見出される。カロテノイドは光合成においてクロロフィルと相補的な役割を果たし、いくつかの光線を吸収し、クロロフィルそれ自体にエネルギーを輸送する。

植物界には600以上のカロテノイドが存在するが、これらの40のみがヒトの食餌に存在し、14のみが腸で吸収され、残りは吸収できないエポキシドを構成する。これら14のなかで最も一般的なものは、リコペン、 α -カロテン、 β -カロテン、ルテイン、ゼアキサンチンおよび β -クリプトキサンチンである。

【0004】

リコペンは11の直鎖共役二重結合(一方、 β -カロテンは9である)を有し、そして、直鎖共役二重結合の最長の鎖を有するカロテノイドである。

この特殊構造と抗酸化剤としてのその大きな能力の間の関連性がクレームされている。

リコペンと β -カロテンの間には代謝上の相互作用が存在しているが、リコペンは、体内で、炭素鎖の2端にあるトリメチルシクロヘキサニル環により特徴づけられる β -カロテンに変換され得ない。

他方 β -カロテンは、それ自体、鎖の減少によりトランスレチノールおよびレチノイン酸へ変換され得、プロビタミンAとして作用することができる。

【0005】

これらの化合物は実際の抗酸化能力により特徴づけられるが、その中でリコペンは、一重項酸素を遮断する最大の能力を示し、これは例えば β -カロテンの2倍以上である。

リコペンは特に脂肪の存在下で体に吸収され、血液および組織中でその2つの異性体型、シス-およびトランス-リコペンで見出される。

全カロテノイド同様、リコペンは体内で合成することができず、食品と共に摂取されなければならない。

【0006】

パパイヤ、ピンクグレープフルーツ、ハウレンソウ、アブリコット、ミルクお

よびタマゴを含む多くのカロテノイド含有食物が存在するが、とりわけ最大量のリコペンを含むのはトマトである。

その実際上の抗酸化能力に加えて、リコペンに関する関心は、 β -カロテンのようなプロビタミンA活性を有するカロテノイドが、レチノールに変換されなくともそれ自体で腫瘍の一部の形態に関して保護的效果を発揮する可能性があるということを示した多くの疫学的研究の結果によるものである。多くの予言的および遡及的考察により、カロテンに富む野菜および果実の消費またはカロテンの高い血漿濃度と腫瘍、特に肺癌の危険性との間の逆の相関関係が明らかになっている。これらの結果は、ビタミンAのプレカーサーとしてのカロテノイドのみによるものであるとされた。しかし、近年の臨床試験により、食餌と共に β -カロテンを単独で摂取することは、その食餌にこのビタミンが含まれていない人々と比較して腫瘍の危険性に関して全く利点を提供しないことが示されている。

【0007】

喫煙者または石綿症の危険にある人々のグループにおいて、同じネガティブな結果が得られた。これらのデータをさらに加工することにより、 β -カロテン以外のカロテノイドが他の試験を用いて検出される保護効果を達成するのに貢献している可能性があることが明らかになった。

リコペンを特に特徴づけ、体内で発揮することができる好ましい生理活性の基本であると考えられているのは、一重項酸素に対して最も顕著なその強い抗酸化作用である。ここで、一重項酸素はフリーラジカルの産生に関して最も反応性の高い酸素産物の一つである。一重項酸素に対するその作用に加えてリコペンは、細胞および組織を過酸化水素および一酸化窒素のような他の反応性酸素種から保護することに関して非常に作用的でもある。

【0008】

全ての他の天然抗酸化物質の中で、前に記載したリコペンのこれらの特殊活性により、食餌と共にリコペンを摂取することにより発揮され得る有効な健康促進効果が部分的に説明され得る。

実際、心筋梗塞に罹患している患者ならびにコレステロールまたはトリグリセリドの血中濃度が高いために危険な状態となる可能性がある患者は、コントロー

ル患者と比較して、 β -カロテンおよび特にリコペン両方の血中濃度が非常に低い。これをリコペンが発揮する抗脂肪過酸化作用に関係づけることができることは、リコペンがLDLs中に存在し、その酸化を妨げる可能性があることを立証している研究からも明らかである。

【0009】

リコペンの抗脂肪過酸化作用が、 β -および α -カロテンの抗脂肪過酸化作用よりも優れていることも、細胞培養物(C3H/10T1/2細胞)に関して測定した場合、その腫瘍性形質転換を妨げることで確認されている。リコペンの抗脂肪過酸化活性により、アテローム性動脈硬化症およびアテローム硬化型血管障害およびさらに、そのIGF-阻害および接合部細胞内伝達亢進活性に関連して腫瘍細胞の増殖を妨げるその能力が説明される。

リコペンは、ラットの乳癌の自発性の進行および、白血球細胞(H1-60前骨髄性白血病細胞系統)ならびにラットグリオームC-6細胞のインビトロでの成長または、化学物質により誘導される腫瘍性形質転換を阻害することに関して最も有効なカロテノイドである。

【0010】

疫学的研究により、食餌と共にリコペンを摂取することと前立腺腫瘍の進行の危険性との間の逆の相関関係が立証され、そのためリコペンをこの特定疾患の予防の手段とみなすことが可能となる。同じことが、乳癌および肺癌の危険性に関しても当てはまる。

ルテインおよびゼアキサンチン同様、リコペンが予防的作用を発揮することができる他の疾患は、網膜の加齢黄斑変性症(AMD)である。

【0011】

L-カルニチンおよびそのアルカノイル誘導体は、それらが代謝レベルで、特に酸化および、 β -酸化による脂肪酸の利用に関して発揮することができる重要な役割のためによく知られる。

L-カルニチンは実際、食餌で摂取されようと、体内で合成されようと、骨格筋および心臓のような、脂肪酸の利用に関して代謝的に最も活発な器官において血液により濃縮される。

L-カルニチンの欠損により筋疾患が引き起こされ、一方、L-カルニチンの経口投与によりそのような筋疾患の臨床状態が改善される。グルコースのミトコンドリア酸化においても、L-カルニチンはエネルギーの産生において重要な機能を遂行する結果、適当なレベルのL-カルニチンが心臓および筋肉レベルでの正常なエネルギー代謝に必要である。

【0012】

その投与により、冠不全に罹患している患者におけるストレスに対する抵抗性ならびに冠血流自体および心臓代謝不全の臨床症状が改善される。

L-カルニチンおよびその誘導体、特にプロピオニルL-カルニチンの他の生理活性は、細胞膜を安定化し、酸化プロセスにより誘導される障害に対してそれらを保護するその能力である。

【0013】

驚くべきことに、その特徴成分として

(a)プロピオニルL-カルニチンまたは薬理学上許容されるその塩;および、
(b)リコペン、 α -カロテン、 β -カロテン、ゼアキサンチン、クリプトキサンチン、ルテインまたはこれらの混合物から成る群から選択されるカロテノイド:
の組み合わせを含む組成物が、環境汚染物質によるフリーラジカルの存在によりおよび、アテローム硬化型の、血管、心臓または脳質の脂肪過酸化現象により誘導される障害;前立腺、子宮、乳房または結腸組織を含む組織の増殖変化;白内障および網膜の黄斑変性を含む視覚および網膜障害の予防および/または治療に、その成分が発揮する強い共同効果の結果として非常に効果的であることが今回見出された。

【0014】

成分(a)は有利には、L-カルニチン、アセチルL-カルニチン、バレリルL-カルニチンおよびイソバレリルL-カルニチンから成る群から選択される「カルニチン」またはそれらの薬理学上許容される塩またはそれらの混合物をさらに含んでいてもよく、および成分(b)が例えばトマト(リコペルシコン・エスキュレンタム、ソラナシエ(Solanaceae)・ファミリー)抽出物のようなそれを含む植物性産物の抽出物から成ってもよいことも見出された。

(a):(b)の重量:重量比は、1:0.1~1:10の範囲である。

【0015】

毒性試験

カルニチンおよびその誘導体および、リコペンおよび、ルテイン、ゼアキサンチンおよびクリプトキサンチンのような他のカロテノイドならびにβ-カロテンは低毒性を示し、特に経口投与された場合に良好な耐性を示す。

これらの好ましい特性は、ラットに高投与量のL-カルニチン(1 g/kg)またはプロピオニルL-カルニチン(1 g/kg)または、L-カルニチン(250 mg/kg)+プロピオニルL-カルニチン(250 mg/kg)+アセチルL-カルニチン(250 mg/kg)+イソバレリルL-カルニチン(250 mg/kg)のいずれかを投与することにより、およびまた、50 mg/kgのリコペンまたは1 g/kgの5%リコペン含有天然トマト抽出物を投与することにより行った試験において確認した。

【0016】

ラットに経口投与した1 g/kgのプロピオニルL-カルニチンおよび50 mg/kgのリコペンの組み合わせもまた良好に耐性であり、こうして処置した動物を全く死亡させないことが判明した。

同じことは、カルニチン混合物(L-カルニチン250 mg/kg+アセチルL-カルニチン250 mg/kg+プロピオニルL-カルニチン250 mg/kg+イソバレリルL-カルニチン250 mg/kg)の、50 mg/kgの投与量のリコペンと組み合わせた投与の結果にもあてはまる。

【0017】

同様の好ましい結果が、ラットに長期間(30日)、プロピオニルL-カルニチン(500 mg/kg)または種々のカルニチンの混合物(L-カルニチン150 mg/kg+アセチルL-カルニチン150 mg/kg+プロピオニルL-カルニチン150 mg/kg+イソバレリルL-カルニチン150 mg/kg)のいずれかの、25 mg/kgのリコペンと組み合わせた毎日経口投与を用いて得られた。

30日の終わりに、こうして処置したラットは全く死亡せず、毒性の兆項も示さなかった。物理化学的試験による知見、赤血球細胞数および白血球細胞数は処

置動物において正常であり、主要器官で処置の終わりに行った組織学的試験の結果も同様であった。

【0018】

四塩化炭素中毒の単離肝細胞における試験

本明細書中に記載する発明による組成物が発揮するフリーラジカルに対する酸化および保護活性を評価するために、四塩化炭素により誘導した中毒へのそれらの効果を単離肝細胞培養物に関して評価した。

四塩化炭素(CCl_4)が、細胞の壊死を導く可能性のある細胞膜の脂肪過酸化を誘導することは周知である。

【0019】

ラット肝細胞の培養物に関して行ったこれらの試験により、フリーラジカルの放出に関連する CCl_4 の脂肪過酸化作用および毒性作用は、特にリコペン(20mg L^{-1})または5%リコペン含有トマト抽出物と組み合わせた場合、互いに1:1の重量対重量比のL-カルニチン、アセチルL-カルニチン、プロピオニルL-カルニチンおよびイソバレリルL-カルニチンから成るカルニチン混合物(100mg L^{-1})またはプロピオニルL-カルニチン(100mg L^{-1})が培養物中に存在することにより減じられ得ることが立証された。

これらの試験を行う目的のために、ラットの肝臓から採取した肝細胞を、Seglenにより開示される方法(Seglen F.O., *Meth. Cell. Biol. Chem.*, 264, 4747, 1989)を用いて単離した。

【0020】

CCl_4 により誘導される細胞膜上の障害および、カルニチン混合物またはプロピオニルL-カルニチンまたはリコペンならびにそれらの組み合わせが発揮する保護効果は、細胞培養物の上清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ(A1aAT)およびアスパルテートアミノトランスフェラーゼ(aspaAT)の両方を分析することにより評価した(Beckman 700-Encore 2 Auto-biochemistry Assay System)。

CCl_4 の脂肪過酸化作用に対して与えられる保護を評価するために、マロニルアルデヒドをチオバルビツール酸法(Ohkawa H. *Anal. Biochem.*, 95, 351, 19

79)を用いて測定した。

【0021】

処置終了時、肝細胞をホルマリンまたはグルタルアルデヒド中に固定した後、光学顕微鏡および電子顕微鏡の両方の下で細胞学的に測定した。これらの試験の結果の考察により、カルニチン混合物とリコペンの間および、プロピオニルL-カルニチンとリコペンの間に、膜の障害およびCCl₄誘導性脂肪過酸化から肝細胞を保護することに関して驚くべき程度の共同効果があることが明らかになった。

カルニチン、特にプロピオニルL-カルニチンとリコペンの間のこの共同効果は、脂肪過酸化作用のマーカーであるマロニルアルデヒドの測定からも明らかである。

【0022】

肝細胞の細胞学的試験により、プロピオニルL-カルニチンとリコペンをを用いた処置の後、壊死細胞の減少が確認された。しかし、特に超構造試験で、コントロール群(CCl₄)において細胞は血液色素の異常、異常核膜、ミトコンドリアにおけるミトコンドリアクレストの消失およびリボゾーム数の低下が示される一方で、CCl₄に加えてカルニチンおよびリコペンにも暴露させたこれらの細胞は意外にも無傷の細胞膜および核、および通常のヘテロクロマチンならびに通常のミトコンドリアおよびリボゾーム数を示した。

驚くべきことに細胞現象の正常化は、カルニチン混合物とリコペンの組み合わせ活性に暴露させた肝細胞において顕著であり、一方、単一化合物の、組み合わせでない単独の効果は著しいものではなく、こうしてカルニチンとリコペンの間の顕著な共同効果が立証される。

【0023】

【表1】

表1

CCl₄(コントロール)および、単独または種々の組み合わせのカルニチン混合物またはプロピオニル-L-カルニチン または天然トマトカロテノイド抽出物またはリコペンに曝露させた肝細胞培養物の上清におけるアラニンアミノトランスフェラーゼ濃度 (AlaAT nmol・分⁻¹) (C=カルニチン混合物 ; P=プロピオニル-L-カルニチン ; TE=天然トマト抽出物 ; L=リコペン)

時間 (時間)	4	8	16
コントロール	24.6 ± 2.1	26.8 ± 2.3	30.5 ± 4.5
C	20.6 ± 3.2	21.9 ± 3.3	26.4 ± 2.8
P	19.4 ± 2.1	22.3 ± 3.1	25.7 ± 3.7
TE	22.3 ± 1.8	24.3 ± 2.7	24.7 ± 2.9
L	22.1 ± 2.1	20.6 ± 2.4	23.6 ± 2.1
C + TE	11.9 ± 1.9	8.6 ± 1.1	5.1 ± 1.7
C + L	12.2 ± 1.8	10.5 ± 1.5	5.4 ± 1.9
P + L	11.5 ± 2.1	9.9 ± 2.4	6.2 ± 1.5

【0024】

【表2】

表2

CCl₄(コントロール)および、単独または種々の組み合わせのカルニチン混合物またはプロピオニル-L-カルニチン または天然トマトカロテノイド抽出物またはリコペンに曝露させた肝細胞培養物の上清におけるアスパルテートアミノトランスフェラーゼ濃度 (AspaAT nmol・分⁻¹) (C=カルニチン混合物 ; P=プロピオニル-L-カルニチン ; TE=天然トマト抽出物 ; L=リコペン)

時間 (時間)	4	8	16
コントロール	8.5 ± 0.6	10.9 ± 1.1	12.1 ± 1.5
C	8.1 ± 0.9	9.9 ± 0.8	9.8 ± 1.1
P	8.9 ± 0.9	9.2 ± 1.2	9.1 ± 1.7
TE	8.2 ± 0.8	9.1 ± 0.9	9.0 ± 1.2
L	8.8 ± 1.8	8.9 ± 0.9	9.0 ± 1.2
C + TE	5.4 ± 0.7	3.2 ± 0.9	3.0 ± 0.5
C + L	5.6 ± 1.1	3.1 ± 0.8	3.5 ± 1.2
P + L	5.5 ± 0.9	3.5 ± 1.2	3.2 ± 0.8

【0025】

実験的に誘導した白内障の試験

目の白内障の原因である要因中、グルコース代謝障害のみならず、その病因的重要性についてフリーラジカルおよび脂質脂肪過酸化に対しても、網膜への血液供給の機能不全と共に言及していることから、Gabbayにより開示される方法(Gab

bay K.H., N.Engl.J.Med., 288, 831, 1973)に従い、ガラクトースに富む食餌を用いてラットにおいて目の白内障の発症を実験的に誘導した。

この処置の約8日後、ラットにおいて、その重篤度に関して、Sippelにより開示される方法(Sippel T.O., Invest. Ophthalmol., 5, 568, 1966)に従い段階I、IIおよびIIIのように増加する順序で分類するレンズの不透明化を得た。これらの試験において得られた結果により、ガラクトースに加えたカルニチン混合物(互いに同じ重量のL-カルニチン、アセチルL-カルニチン、プロピオニルL-カルニチンおよびイソバレリルL-カルニチンから成る400mg/kg;経口による)またはプロピオニルL-カルニチン(400mg/kg)またはリコペン(5mg/kg)または5%リコペン含有天然トマト抽出物(100mg/kg)またはこれらの生成物の組み合わせによる8日間の投与により、ガラクトースにより誘導される目の障害の重篤度が低下したことが立証される。しかし、レンズの不透明化の発症は、8日間のガラクトース処置期間中、実験的に処置したラットにカルニチン混合物とリコペンまたはプロピオニルL-カルニチンとリコペンの組み合わせを同時に投与した場合に、ほとんど完全に阻害された。

【0026】

【表3】

表 3

カルニチン混合物、プロピオニル-L-カルニチン、天然トマトカロテノイド抽出物、およびリコペンまたは、これらの種々の組み合わせを用いて処置したガラクトース血症ラット(20匹のラットから成る群)におけるレンズ不透明化阻害試験

処置 mg/kg	眼球レンズ不透明化の程度 (試験したレンズの数)		
	I	II	III
コントロール	0	10	10
カルニチン混合物 (400mg/kg)	0	15	5
プロピオニル-L-カルニチン (400mg/kg)	0	12	8
天然トマトカロテノイド抽出物 (100mg/kg)	8	8	4
リコペン (5mg/kg)	6	4	10
カルニチン混合物 (400mg/kg) + 天然トマトカロテノイド抽出物 (100mg/kg)	12	8	0
カルニチン混合物 (400mg/kg) + リコペン (5mg/kg)	12	6	2
プロピオニル-L-カルニチン (400mg/kg) + 天然トマトカロテノイド抽出物 (100mg/kg)	14	6	0
プロピオニル-L-カルニチン (400mg/kg) + リコペン (5mg/kg)	15	6	0

【0027】

ウサギの実験的アテローム性動脈硬化症試験

これらの試験では、カルニチン混合物、プロピオニル-L-カルニチン、リコペンおよび5%リコペン含有天然トマト抽出物の単独または種々の組み合わせの、ウサギにおいて実験的に誘導したアテローム性動脈硬化症における効果を評価した。

【0028】

これらの試験では、2.9 kgの平均体重を有する、その標準食に0.5重量%のコレステロールを30日間連続して添加したニュージーランドウサギの一群を用いた。毎日同じ動物に、そのコレステロールに富む食餌と共に、400 mg/kgに対応する投与量のカルニチン混合物(互いに同じ重量のL-カルニチン、アセチル-L-カルニチン、プロピオニル-L-カルニチンおよびイソバレリル-L-カルニチンの組み合わせ)または、400 mg/kgのプロピオニル-L-カルニチンまたは5 mg/kgのリコペンまたは100 mg/kgの5%リコペン含有天然トマ

ト抽出物または同じ生成物の種々の組み合わせを与えた。30日の処置の終わりに、血液サンプルを各動物の耳の主要動脈から採取し、Hatch法(Hatch F.T., Adv.Lipid Res., 6, 1, 1968)に従い、存在するリポタンパク質を評価するために用いた。

【0029】

次いで動物を屠殺し、肝臓をそれらのそれぞれから採取し、DehoffおよびLevy法それぞれ(Dehoff J.L., Clin. Chem., 24, 433, 1978; Levy A., Advances in Automated Analysis(Technicon Corp.) 497, Thurman, Miami 1972)に従い、全コレステロールおよびトリグリセリドを評価するために用いた。動脈および心臓をさらに単離し、Klurfeld法(Klurfeld D.M., J.Med., 10, 35, 1979)に従いアテローム硬化型障害の存在を評価するために用い、重篤度によりⅠ～Ⅳの障害とした。

【0030】

これらの試験の結果は、カルニチンおよびより少ない程度でリコペンも、高脂肪食によりウサギに誘導されるコレステロールおよびトリグリセリドの増加に関して保護効果を発揮するが、特に完全な保護が得られるのはその組み合わせ使用を用いた場合のみであることを示す。

カルニチンおよびリコペンの組み合わせを用いて処置した動物は実際、個々の生成物それぞれにより生み出される効果の合計によっては達成されない程度の保護を示す。これらの試験の結果も、本明細書に開示される方法による組成物により発揮される効果の明らかな共同性を立証する。

【0031】

【表4】

表 4

高コレステロール血症ウサギ試験
血漿リポタンパク質濃度

	VLDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)
HC	1,119 ± 295	485 ± 19.9	23.1 ± 6.5
CM	755 ± 10.9	306 ± 15.5	28.5 ± 5.5
TE	880 ± 105	295 ± 20.7	30.1 ± 4.2
P	805 ± 95	280 ± 22.5	29.5 ± 6.2
L	715 ± 80	260 ± 28.5	29.3 ± 5.5
CM + TE	290 ± 45	155 ± 16.5	35.5 ± 3.9
CM + L	240 ± 25	96 ± 9.4	31.2 ± 2.9
P + TE	250 ± 30	105 ± 15.5	36.9 ± 3.5
P + L	220 ± 20	90 ± 10.5	32.1 ± 3.1

HC = 高コレステロール血症コントロール

CM = カルニチン混合物

TE = 天然トマトカロテノイド抽出物

P = プロピオニル L - カルニチン

L = リコペン

【0032】

【表 5】

表 5

高コレステロール血症ウサギ試験
全コレステロールおよびトリグリセリドの肝臓濃度

	全コレステロール (mg/dl)	トリグリセリド (mg/g)
HC	1,885 ± 315	180 ± 15.5
CM	1,420 ± 205	155 ± 12.7
TE	1,475 ± 195	139 ± 11.5
P	1,250 ± 145	142 ± 12.8
L	1,200 ± 180	135 ± 13.8
CM + TE	985 ± 85	115 ± 11.6
CM + L	780 ± 98	105 ± 11.6
P + TE	750 ± 64	110 ± 10.7
P + L	655 ± 90	90 ± 8.5

HC = 高コレステロール血症コントロール

CM = カルニチン混合物

TE = 天然トマトカロテノイド抽出物

P = プロピオニル L - カルニチン

L = リコペン

【0033】

オルニチンデカルボキシラーゼ活性の評価を用いる抗増殖活性試験

公知のように、ホルボールミリステートのようなテレオシジンを、ラットへ皮下投与すれば、処置した動物の皮膚に、腫瘍型の角化プロセスの形成にすら至る可能性のある増殖異常が引き起こされる。

増殖異常にはオルニチンデカルボキシラーゼ酵素の増加が伴い、該して病的増殖活性化の全ての場合におけるように、オルニチンデカルボキシラーゼ活性の増加は、誘導された障害の重篤度に比例する。これらの試験では、0.2 ccの水溶液に溶解したテレオシジンをマウスの脱毛した背中に5 µg/マウスの投与量にて皮下注射した。この処置前7日間にわたり、試験動物に互いに同じ重量のL-カルニチン、アセチルL-カルニチン、プロピオニルL-カルニチンおよびイソバレリルL-カルニチンの組み合わせから成るカルニチン混合物単独(400 mg/k g)またはプロピオニルL-カルニチン単独(400 mg/k g)または天然トマトカロテノイド抽出物(5%リコペン含有、100 mg/k g)単独、またはリコペン単独(5 mg/k g)またはカルニチン混合物のリコペンまたはリコペン含有抽出物との組み合わせまたは、プロピオニルL-カルニチンのリコペンまたはリコペン含有抽出物との組み合わせのいずれかを経口投与した。もう一組の試験において、これらの生成物を、まずジメチルスルフォキシドに、および次いでラノリンに、カルニチン混合物の200 mg/cc濃度または、5%リコペン含有カロテノイド抽出物の200 mg/cc濃度またはリコペンの5 mg/cc濃度が達成されるまで該生成物を適当に分散させた後に、テレオシジン注射の30分前にマウスの皮膚に適用した。

【0034】

種々の調製物を、テレオシジンを注射した皮膚領域に、0.3 ccの投与量にて適用し、注射した領域は閉塞作用の包帯で保護した。

テレオシジンを注射した皮膚領域におけるオルニチンデカルボキシラーゼアッセイの目的のために、O'BrienとNakadateにより開示される方法(O'Brien T.G., Cancer Res., 35,1662,1975;Nakadate T., Cancer Res., 42,2841,1982)を注射の5時間後に採用した。表皮抽出物のタンパク質濃度はLowry法(Lowry O.H., J:Bi

ol.Chem.,193,265,1951)を用いて測定した。これらの試験の結果は、カルニチン混合物および天然トマト抽出物中のカロテノイドならびにプロピオニルL-カルニチン単独で、およびリコペン単独では、増殖現象およびオルニチンデカルボキシラーゼ活性の増加に対してわずかな保護効果しか発揮しないが、これに対して驚くべきことに、保護効果はこれらの生成物を組み合わせて使用した場合に意図した効果を生じることが判明し、従って、思いがけない、驚くべき共同効果が立証される。

【0035】

【表6】

表6

オルニチンデカルボキシラーゼ活性

処置	オルニチンデカルボキシラーゼ活性 (CO ₂ の nmol/60分 /mg タンパク質)	
	経口投与	皮膚適用
コントロール	0.05 ± 0.002	0.03 ± 0.001
テレオシジン	2.4 ± 0.3	2.6 ± 0.2
カルニチン混合物	1.92 ± 0.4	1.75 ± 0.3
プロピオニルL-カルニチン	1.90 ± 0.2	1.60 ± 0.1
天然トマト抽出物	1.85 ± 0.3	1.80 ± 0.2
リコペン	1.70 ± 0.1	1.65 ± 0.1
カルニチン混合物+天然トマト抽出物	0.35 ± 0.005	0.40 ± 0.06
カルニチン混合物+リコペン	0.30 ± 0.03	0.45 ± 0.05
プロピオニルL-カルニチン+天然トマト抽出物	0.36 ± 0.06	0.30 ± 0.04
プロピオニルL-カルニチン+リコペン	0.33 ± 0.05	0.31 ± 0.03

【0036】

本発明による組成物を説明する無制限の例を次に示す。

【0037】

【表7】

1)	カルニチン混合物 (L-カルニチン 125mg、アセチルL-カルニチン 125mg、 プロピオニルL-カルニチン 125mg、イソバレリルL-カルニチン 125mg) トマトの天然抽出物 (5% リコペン入り)	mg	500
2)	カルニチン混合物 (L-カルニチン 75mg、アセチルL-カルニチン 75mg、 プロピオニルL-カルニチン 75mg、イソバレリルL-カルニチン 75mg) トマトの天然抽出物 (5% リコペン入り)	mg	300
3)	プロピオニルL-カルニチン トマトの天然抽出物 (5% リコペン入り)	mg	500
4)	プロピオニルL-カルニチン トマトの天然抽出物 (5% リコペン入り)	mg	250
5)	プロピオニルL-カルニチン リコペン	mg	500
6)	プロピオニルL-カルニチン リコペン	mg	5
7)	カルニチン混合物 (L-カルニチン 75mg、アセチルL-カルニチン 75mg、 プロピオニルL-カルニチン 75mg、イソバレリルL-カルニチン 75mg) リコペン	mg	250
8)	カルニチン混合物 (L-カルニチン 75mg、アセチルL-カルニチン 75mg、 プロピオニルL-カルニチン 75mg、イソバレリルL-カルニチン 75mg) リコペン	mg	2.5
9)	カルニチン混合物 (L-カルニチン 75mg、アセチルL-カルニチン 75mg、 プロピオニルL-カルニチン 75mg、イソバレリルL-カルニチン 75mg) カロテノイド複合体 (トマトからの天然抽出物、 ピンクグレープフルーツ、ニンジン、オレンジの花)	mg	300
10)	プロピオニルL-カルニチン リコペン β -カロテン α -カロテン ルテイン ゼアキサンチン	mg	400
		mg	2.5
		mg	5
		mg	2
		mg	5
		mg	1

【0038】

【表8】

11)	プロピオニル L - カルニチン	mg	350
	リコペン	mg	5
	矮性オウギバヤシ (セレノア・レペンス (Serenoa repens))	mg	50
	ピゲウム・アフリカナム (Pygeum africanum) の抽出物	mg	50
12)	カルニチン混合物	mg	300
	(L-カルニチン 75mg、アセチル L - カルニチン 75mg、 プロピオニル L - カルニチン 75mg、イソバレリル L - カルニチン 75mg)		
	トマトの天然抽出物 (5% リコペン入り)	mg	100
	矮性オウギバヤシ (セレノア・レペンス) の抽出物	mg	50
	ピゲウム・アフリカナムの抽出物	mg	50
	サボテンの花 (オパンティア・フィカス・インディカ (Opuntia ficus indica)) の抽出物	mg	50
	グリシン酸亜鉛	mg	50
	セレンウム (L-セレンウムメチオニン)	μg	50
	Vit. E	mg	10
	CoQ ₁₀	mg	10
		mg	400
13)	カルニチン混合物		
	(L-カルニチン 100mg、アセチル L - カルニチン 100mg、 プロピオニル L - カルニチン 100mg、イソバレリル L - カルニチン 100mg)		
	トマトの天然抽出物 (5% リコペン入り)	mg	100
	クランベリーから抽出したアントシアニン	mg	50
	グレープから抽出したポリフェノール	mg	10
	Vit. E	mg	10
	セレンウムメチオニン	μg	50
14)	プロピオニル L - カルニチン	mg	300
	β - カロテン	mg	5
	リコペン	mg	5
	ルテイン	mg	3
	カテキン	mg	5
	リボ酸	mg	5
	CoQ ₁₀	mg	10
	Vit. C	mg	100
	Vit. PP	mg	25
	Vit. B ₆	mg	25
	Vit. B ₁₂	μg	250
	タウリン	mg	100

【0039】

L-カルニチンまたはアルカノイル L-カルニチンの薬理学上許容される塩が意

味するのは、望ましくない毒性または副作用を生じない酸とのこれらの活性成分のいずれかの塩である。これらの酸は製薬専門家には周知である。

【0040】

適当な塩の無制限の例は次のようである。クロライド;ブロマイド;ヨーダイド;アスパルテート、酸アスパルテート;シトレート、酸シトレート;タートレート;ホスフェート、酸ホスフェート;フマレート、酸フマレート;グリセロホスフェート;グルコースホスフェート;ラクテート;マレエート、酸マレエート;オロテート;オキサレート、酸オキサレート;スルフェート、酸スルフェート;トリクロロアセテート、トリフルオロアセテートおよびメタンサルホネートである。

【0041】

F D Aが認可する薬理学上許容される塩のリストは、Int.J.of Pharm.33,(1986),201-217に示されており、この後者の出版物は本明細書中に引用により組み込む。

本発明による組成物は、ビタミン、補酵素、ミネラル物質および抗酸化物質をさらに含んでもよい。

特定の投与経路を考慮した組成物を調製するのに用いられる適当な賦形剤は、医薬および食品工業の専門家には明らかであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/IT 99/00251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/22 A61K35/78 //(A61K31/22,31:01),(A61K31/22,31:05,31:01),(A61K35/78,31:22)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 98 33494 A (KOSBAB JOHN V) 6 August 1998 (1998-08-06) page 6, line 12-27 page 14, line 12-33 page 18, line 28-30 page 21, line 3-30 page 23, line 15-26 page 24, line 12-30 page 34, line 11-19 page 44; claims 1,7,30,31 page 47-48	1-4,9-17
P, X	WO 98 41113 A (SIGMA TAU IND FARMACEUTI) 24 September 1998 (1998-09-24) page 5, line 19-25; claims 1-7 page 8, line 9-22 page 6, line 13-16	1-3,8-17

-/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 February 2000

Date of mailing of the international search report

21/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentsaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kanbier, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IT 99/00251

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	US 5 895 652 A (GIAMPAPA VINCENT C) 20 April 1999 (1999-04-20) column 5-6; claim 1 column 7-10	1-7,9, 10,12, 14,16
X	EP 0 780 124 A (SIGMA TAU IND FARMACEUTI) 25 June 1997 (1997-06-25) column 7, line 57 -column 8, line 3; claims 1,2,8,10; examples 5-8 column 7, line 41-48	1-3,8,9, 11-13, 15,17
X	US 5 667 791 A (WARSHAW MICHAEL A ET AL) 16 September 1997 (1997-09-16) the whole document	1-5,9-17
X	EP 0 797 993 A (SIGMA TAU IND FARMACEUTI) 1 October 1997 (1997-10-01) column 1, line 29-36; example 9 column 3, line 22-56; claims 1-4	1-3,9-17
A	US 4 194 006 A (CAVAZZA CLAUDIO) 18 March 1980 (1980-03-18)	1,2,8-17
A	EP 0 400 547 A (ABBOTT LAB) 5 December 1990 (1990-12-05)	1-3,9-17
A	EP 0 773 020 A (SIGMA TAU IND FARMACEUTI) 14 May 1997 (1997-05-14)	1-4,9-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/IT 99/00251

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9833494 A	06-08-1998	AU 6141498 A	25-08-1998
WO 9841113 A	24-09-1998	IT RM970155 A	21-09-1998
		AU 6635398 A	12-10-1998
		EP 0971600 A	19-01-2000
US 5895652 A	20-04-1999	NONE	
EP 0780124 A	25-06-1997	IT RM950835 A	23-06-1997
		CA 2191645 A	22-06-1997
		JP 9176005 A	08-07-1997
		US 5753703 A	19-05-1998
US 5667791 A	16-09-1997	US 5840681 A	24-11-1998
EP 0797993 A	01-10-1997	IT RM960199 A	29-09-1997
		CA 2200540 A	29-09-1997
		JP 10087483 A	07-04-1998
		US 5998474 A	07-12-1999
US 4194006 A	18-03-1980	IT 1155813 B	28-01-1987
		IT 1126725 B	21-05-1986
		AU 3459878 A	04-10-1979
		BE 866568 A	14-08-1978
		CH 636268 A	31-05-1983
		DE 2817358 A	02-11-1978
		FR 2388556 A	24-11-1978
		GB 1596491 A	26-08-1981
		IE 46703 B	24-08-1983
		JP 1015483 B	17-03-1989
		JP 1531621 C	24-11-1989
		JP 53136523 A	29-11-1978
		KE 3223 A	03-09-1982
		NL 7804567 A,B,	31-10-1978
		AU 518617 B	08-10-1981
		ZA 7801981 A	28-03-1979
EP 0400547 A	05-12-1990	AU 633320 B	28-01-1993
		AU 5622290 A	10-01-1991
		CA 2018096 A	02-12-1990
		JP 3047119 A	28-02-1991
		US 5196198 A	23-03-1993
EP 0773020 A	14-05-1997	IT RM950687 A	17-04-1997
		CA 2187990 A	18-04-1997
		JP 9165331 A	24-06-1997
		US 5747536 A	05-05-1998

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ターマコード* (参考)
A 6 1 K	9/28	A 6 1 K	9/28
	9/44		9/44
	9/48		9/48
	31/07		31/07
	33/00		33/00
	35/78		35/78
	45/00		45/00
A 6 1 P	1/00	A 6 1 P	1/00
	9/10		9/10
	13/08		13/08
	15/00		15/00
	17/00		17/00
	27/02		27/02
	35/00		35/00
	39/02		39/02
	39/06		39/06
	43/00		43/00
	1 0 5		1 0 5
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), E A(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, G E, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, M N, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, Z A, ZW		

F ターム(参考) 4B018 MD07 MD10 MD18 MD23
4C076 AA11 AA22 AA31 AA36 AA49
AA53 BB01 BB05 BB24 BB31
CC03 CC22 CC40 FF01 FF68
4C084 AA23 MA02 MA16 MA23 MA35
MA37 MA52 MA55 MA60 MA63
NA05 ZA33 ZA36 ZA45 ZA66
ZA81 ZC37
4C086 AA01 AA02 HA00 MA03 MA04
MA16 MA23 MA35 MA37 MA41
ZA33 ZA36 ZA45 ZA66 ZA81
ZB21
4C088 AB48 AC04 BA11 CA03 MA03
MA23 MA34 MA35 MA37 MA41
MA52 MA55 MA56 MA58 MA60
MA63 NA05 NA10 ZA33 ZA36
ZA45 ZA81 ZC37
4C206 AA01 AA02 DA05 MA02 MA03
MA04 MA11 MA30 MA36 MA43
MA54 MA55 MA57 MA61 MA72
MA75 MA78 MA80 MA83 NA05
ZA33 ZA36 ZA45 ZA81 ZB21
ZC37